

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **08-294530**

(43)Date of publication of application : **12.11.1996**

(51)Int.CI.

**A61L 27/00**  
**// A61F 2/06**

(21)Application number : **07-100995**

(71)Applicant : **NAISEMU:KK**

(22)Date of filing : **25.04.1995**

(72)Inventor : **NOISSHIKI YASUHARU**

## (54) CARDIOVASCULAR RESTORATION MATERIAL AND ITS PRODUCTION

### (57)Abstract:

**PURPOSE:** To obtain a cardiovascular restoration material formed by insolubilizing an intravital absorptive material covering a base material by a physical phenomenon without using a chemical material and to provide a process for producing this material.

**CONSTITUTION:** This cardiovascular restoration material is formed by insolubilizing the intravital absorptive material adhered to the porous base material by at least one means of the physical effects consisting of hydrous swelling by linking, heat treating and electric charge.

### LEGAL STATUS

[Date of request for examination] **30.01.2002**

[Date of sending the examiner's decision of rejection] **23.03.2004**

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection] **2004-08359**

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection] **22.04.2004**

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-294530

(43)公開日 平成8年(1996)11月12日

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>  
A 61 L 27/00  
// A 61 F 2/06

識別記号 庁内整理番号

F I  
A 61 L 27/00  
A 61 F 2/06

技術表示箇所

Q

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 5 頁)

(21)出願番号 特願平7-100995

(22)出願日 平成7年(1995)4月25日

(71)出願人 595015111

有限会社ナイセム  
神奈川県横浜市金沢区並木二丁目6番11-  
301号

(72)発明者 野一色 泰晴

神奈川県横浜市金沢区並木二丁目6番11-  
301号

(74)代理人 弁理士 田中 宏 (外1名)

(54)【発明の名称】 心臓血管修復材及びその製造方法

(57)【要約】

【目的】本発明は基材を被覆した生体内吸収性物質を、化学物質を使うことなく、物理的現象によって不溶化させた心臓血管修復材、及びその製造方法を提供するものである。

【構成】本発明は多孔性の基材に付着させた生体内吸収性物質を、絡合、熱処理及び荷電による含水性膨潤からなる物理的作用の少なくとも1つの手段により不溶化されていることを特徴とする心臓血管修復材である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 多孔性の基材に付着させた生体内吸収性物質を、絡合、熱処理及び荷電による含水性膨潤からなる物理的作用の少なくとも1つの手段により不溶化されていることを特徴とする心臓血管修復材。

【請求項2】 生体内吸収性物質が負荷電または陽荷電を賦与されている請求項1記載的心臓血管修復材。

【請求項3】 生体内吸収性物質が長さ2センチメートル以下、大きさ10ミクロン以下の纖維形態を持つ請求項1記載的心臓血管修復材。

【請求項4】 生体内吸収性物質がコラーゲン、ゼラチン、サクシニール化コラーゲン、サクシニール化ゼラチン、キチン、セルロース、フィブロイン、アルブミン、アルギン酸、ヘパリン、ヘパラン硫酸、ヒアルロン酸、デルマタン硫酸及びその誘導体から選ばれた少なくとも一種である請求項1記載的心臓血管修復材。

【請求項5】 心臓血管修復材が人工血管、心臓血管壁修復材などである請求項1、2、3及び4のいずれかの項に記載的心臓血管修復材。

【請求項6】 生体内吸収性物質を溶液又は懸濁液状態にしておき、陰圧又は陽圧による圧力差によって、基材の片面より他面に向け、該溶液又は懸濁液を通過させることにより基材内部に生体内吸収性物質を付着、もしくは絡ませ、必要に応じて熱処理を施すことを特徴とする心臓血管修復材の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は生体細胞との親和性向上を目指して、異物反応を最小限におさえた器質化良好な心臓血管修復材およびその製造方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 人工血管、心臓血管壁修復材の素材としては主としてポリエチレンテレフタレイトを主体としたポリエステル繊維で作成された多孔性の管、もしくはポリテトラフルオロエチレンを延伸した多孔性の管が使用されている。これらには毒性、発癌性などに対する生物学的安全性、耐出血性、生体組織との親和性が求められているほか、柔軟性、強度、耐久性などが求められている。

【0003】 これらは多孔性であることから、耐出血性を高めるために、使用時に血液を付着させ多孔性の網目を目詰まりさせる方法、いわゆるプレクロッティングという処置を従来は行ってきた。最近はその処置にかわって、前もってコラーゲン、ゼラチン、アルブミン等の生体内吸収性物質によって多孔性の網目を目詰まりさせておく方法がとられている。

【0004】 これらの生体内吸収性物質を用いた場合、被覆したそれらの物質を不溶化するため、グルタールアルデヒド、ホルムアルデヒド、ヘキサメチレンジイソシアネート、ポリエポキシ化合物at&#x7533;やアクリル酸の混成系のMgO、P試験に付着するsugの時生体内吸収性物質が纖維形態を

化学物質で架橋処理を行っている。しかしながら、これらの化学物質は細胞毒性があるものもあり、そのため細胞が接着できなかったり、異物反応が強く現われたりして、植え込み後の治癒が著しく遅延するのが常であった。また、無菌性の炎症が強く、発熱が持続したり、異常な滲出液が大量に貯留する等の不適合性も生じている。

【0005】 これらの生体内吸収性物質は化学物質で架橋処理を行わなければ一般に細胞親和性が高く、それらが被覆された心臓血管壁修復材の治癒は促進されるはずであるが、これらの化学物質の細胞毒性のため、その特性は生かされていない。

【0006】 しかしながら、一般的の臨床においては、多孔性の基材の網目からの出血を防ぐことを安全性の上から最重視しており、特に最近では手術中に抗凝固療法を行う手術が増加していることあって、出血の危険性が高まっていることから、このような副作用に目をつぶって化学物質で架橋処理された心臓血管壁修復材を使用しているのが現状である。

【0007】 その結果、この異物反応によって生じる術後の合併症によって生命が危険な状態になったという高齢者や一般状態の悪い患者の報告が相次いでいる。

【0008】 一方、その製造方法については、生体内吸収性物質を基材に付着させる方法として、従来は生体内吸収性物質の溶液、もしくは懸濁液、浮遊液などを基材に単に繰り返し塗布し、乾燥せしめて付着させる方法、及びそれらの液の中で基材を揉む操作を繰り返すことにより絡ませる方法が採用されていた。そのため、吸収性物質は表面付近に積層し、内部に入り込めなくて、吸収性物質は剥がれやすい状態となっていた。

## 【0009】

【発明が解決しようとする課題】 上記欠点の改善を目的とし、基材を被覆した生体内吸収性物質を、化学物質を使うことなく、物理的現象によって不溶化させた心臓血管修復材及びその製造方法を提供するものである。

## 【0010】

【課題を解決するための手段】 本発明の要旨は、多孔性の基材に付着させた生体内吸収性物質を、絡合、熱処理及び荷電による含水性膨潤からなる物理的作用の少なくとも1つの手段により不溶化されていることを特徴とする心臓血管修復材である。即ち、本発明においては、生体内吸収性物質を多孔性の基材に付着させ、生体内吸収性物質が纖維形態を持つ場合には多孔性基材の網目に絡ませ、必要に応じて更に熱処理を施し、また非纖維形態の場合には熱処理により、更に生体内吸収物質が負荷電または陽荷電を賦与されている場合には荷電による含水性膨潤により多孔性の基材に生体内吸収性物質をしっかりと固定する方法を開発し、本発明を完成したものである。具体的に説明すると、まず、生体内吸収性物質を基材に付着させる場合の時生体内吸収性物質が纖維形態を

持つ場合は、その纖維性物質を基材に複雑に絡ませ、更に必要に応じて熱処理を施すことにより、また非纖維形態の場合には熱処理により、或は電荷を賦与することにより水にふれると高含水性となって基材の多孔性の網目を塞いでしまうことにより生体内吸収性物質を化学物質による処理ではなくて絡合又は熱もしくは膨潤という物理的諸現象を利用することによって上記の欠点を解決したのである。そして、本発明は、生体内吸収性物質の形状および基材の形状との関係、それに温度、含水性という物理的な作用によって、生体内吸収性物質をしっかりと固定したのである。

【0011】本発明における心臓血管修復材としては、例えば、人工血管、心臓血管壁修復材などであり、また、これに使用する基材としては従来よりこの種の心臓血管修復材に使用されているものならば何れでもよく、その具体例をあげるとポリエチレン、ポリウレタン、ポリビニールアルコール、ポリビニール系共重合体、ポリエーテルエチレン、ナイロン、レーヨン、ポリプロピレン、ポリテトラフルオロエチレン、綿、絹などの生体内非吸収性物質であり、基材に付着させる生体内吸収性物質は、ポリグリコール酸、ポリ乳酸-ポリグリコール酸共重合体、生分解性(3-ヒドロキシブチレート-4-ヒドロキシブチレート)ポリエチレン共重合体、ポリジオキサン、コラーゲン、ゼラチン、サクシニール化コラーゲン、サクシニール化ゼラチン、キチン、セルロース、フィブロイン、アルブミン、アルギン酸、ヘパリン、ヘパラン硫酸、ヒアルロン酸、デルマタン硫酸及びその誘導体などである。それらのうちコラーゲン、ゼラチン、サクシニール化コラーゲン、サクシニール化ゼラチン、キチン、セルロース、フィブロイン、アルブミン、アルギン酸、ヘパリン、ヘパラン硫酸、ヒアルロン酸、及びその誘導体などが最も好ましい。これらのうち、コラーゲン、ゼラチン、サクシニール化コラーゲン、サクシニール化ゼラチン等は纖維形態を持つことから、絡合のみでも不溶化できる。

【0012】基材の形態は、多孔質のもので、多孔質の形状は管状、平板状等何れでもよく、多孔質のチューブ、多孔質のシート、多孔質のスponジである。そして、これらの基材は使用する心臓血管修復材の種類によって適宜選択することが望ましい。

【0013】被覆に用いる生体内吸収性物質は物理的変化によって基材に付着、固定されるため、その形態には特徴がある。まず、細い纖維性の形態を持たせることにより、その目的は達成できる。細い纖維であると多孔性の基材に絡まりやすい。それを基材に絡ませる方法としては特に限定されるものではないが、たとえば、人工血管の場合には、生体内吸収性物質を溶液又は懸濁液状態にしておき、陰圧又は陽圧による圧力差によって、基材の片面より他面に向か、該溶液又は懸濁液を通過させることにより基材内部に生体内吸収性物質を封入する。<sup>S</sup> 詳しくは MiB, P<sup>1</sup> 内吸収性物質を sugar たりか固定すると、こ

る方法が適用される。即ち、微孔を無数に有する多孔性の人工血管の基材を円筒状の塩ビのような透明のバッグの中にいれ、その一端を閉鎖し、他端を生体内吸収性物質の分散液が収容されている注射器などにつないで管の全体にわたり、透明のバッグの中で繰り返し繰り返し均一に壁の内外に圧力差をかける。これによって基材の壁の中に生体内吸収性物質を付着させ、それが纖維形態を持つ場合には纖維を基材に絡ませることができる。絡まった纖維性の生体内吸収性物質は溶出しないため、特に化学物質による不溶化処置を必要とはしない。

【0014】被覆に用いる生体内吸収性物質は物理的変化によって基材に付着、固定されるが、そのうちの熱処理による不溶化の場合には纖維状の形態を持たせていても良いし、溶液状でもよい。このような形態の生体内吸収性物質をまず基材に付着させる。次にこれを完全に乾燥させる。乾燥の手段は凍結乾燥もしくは自然乾燥などが用いられるが、そのうちの凍結乾燥が好ましい。次にこれを乾燥状態のまま徐々に加熱し、110℃より140℃において、5~10時間維持する。このとき完全に生体内吸収性物質が乾燥されている必要がある。その温度は用いる生体内吸収性物質の種類によって異なるが、コラーゲンの場合、130℃前後で10時間程度が望ましい。この処置によって多孔性の基材の網目は完全に不溶性の物質によって被覆することが可能となる。

【0015】生体内吸収性物質に荷電賦与する場合は纖維状の形態を持たせてても良いし、溶液状でもよい。そしてこのような形態の生体内吸収性物質をまず基材に付着させる。しかしながらこれらの生体内吸収性物質には前もって陽荷電もしくは陰荷電を付与しておく。次にこれを基材に付着、しかる後完全に乾燥させる。このような処置をしておくことにより、湿潤状態においては生体内吸収性物質の各間隙には大量の水が含有される。そしてその水の層によって、生体内吸収性物質は多孔性の基材の網目の中で膨潤し、はずれなくなり、不溶化状態となる。そして少量の生体内吸収性物質を用いたにもかかわらず高含水性層の形成によって血液などを漏らすことのない完全な被覆が得られる。

【0016】生体内吸収性物質に負荷電または陽荷電を賦与する方法としては特に限定される方法はないが、たとえば、コラーゲンやゼラチン、キチン、キトサン、セルロース等の場合にはサクシニール化やスルフォン化などの方法が望ましい。

【0017】本発明に用いた絡合、熱処理、荷電による含水性膨潤からなる物理的現象により、多孔性の基材に生体内吸収性物質をしっかりと固定する方法はそれぞれ単独で用いてもよいが、より強固で確実な不溶化状態を得るためににはこれらの物理的現象を併用して使用することが望ましい。

【0018】これらの方法によって多孔性の基材に生体ことにより基材内部に生体内吸収性物質を封入する。<sup>S</sup> 詳しくは MiB, P<sup>1</sup> 内吸収性物質を sugar たりか固定すると、こ

れらに用いた生体内吸収性物質は、本来、細胞との親和性の優れたものばかりであるため、化学物質の悪影響を受けずに生体内において組織親和性を発揮することができる。

【0019】製造方法においては、従来技術では生体内吸収性物質を基材の表面に塗布し、化学物質を用いて不溶化することにより生体内吸収性物質が表面に被覆された状態となっていたが、本発明によって、生体内吸収性物質は溶液又は懸濁液状態にされ、陰圧又は陽圧による圧力差によって、基材の片面より他面に向け、基材内部を通じさせられることにより、基材内部に生体内吸収性物質を高密度に蓄積させ、絡ませることができるようになった。そして、必要に応じて熱処理を施すことにより、より確実に、しかも化学物質の悪影響を受けずに不溶化することができる。あるいは荷電を付与した生体内吸収性物質の場合には膨潤させることによって不溶化することができる。

【0020】本発明の物理的条件による生体内吸収性物質の多孔性基材への不溶化方法を用いた技術及びその製造方法は心臓血管修復材のみならず、組織修復材、創傷被覆材、止血材などの医療材料一般に広く応用可能である。以下、実施例をもって、更に具体的に本発明について説明する。

#### 【0021】

【実施例及び比較例】実施例を示すに当たり、人工血管や心臓壁修復材の多孔性基材の代表としてポリエステル繊維製人工血管及びパッチ材を、繊維性の生体内吸収性物質の代表として牛のアキレス腱より精製した繊維性コラーゲンを用いて以下に実例を記す。

#### 【0022】実施例1

まず、牛のアキレス腱より精製した繊維性コラーゲンを無水琥珀酸を用いてサクシニール化し、0.2%の酸性懸濁液を作成した。次にポリエステル布製人工血管（内径8mm、長さ6cm、通水性：1200cc/cm<sup>2</sup>、120mmHg）の一端に三方括栓をつけ、これを介して懸濁液をシリンジにて人工血管内に圧注入した。人工血管の他端は鉗子で止め、外側を塩ビのパックで覆い、人工血管壁を通過した懸濁液を受け、これをコネクティブチューブを介してシリンジ内にもどし、再度、人工血管内に圧注入を繰り返すことで繊維性コラーゲンを人工血管壁に絡ませた。次にこの酸性懸濁液に0.1規定炭酸ナトリウム液を注ぎ中和してコラーゲン繊維を析出させた。次にこのようにして作成した人工血管断面を光学顕微鏡で検査したところ、この手段によってポリエステルの繊維間隙に高密度にコラーゲン繊維が絡まっていることが確認できた。走査型電子顕微鏡による観察では作成した人工血管は平織り構造のポリエステル繊維と網目構造をしたファイバーコラーゲンとが絡まっており、各繊維間隙は約2ミクロンであった。ファイバーコラーゲン繊維の断面直径は約10μmである。

った。次にこのようにして作成した人工血管を冷却した流水中にて24時間水洗したのち自然乾燥させ、その後、恒温130度で10時間熟架橋および滅菌処置をおこなった。このようにして作成した人工血管の通水性を測定したところ、0.1cc/cm<sup>2</sup>、120mmHgであり、水分をほとんど通過させない程にポリエステル布製人工血管は被覆されていた。

#### 【0023】実施例2

実施例1と同様の方法により、ポリエステルの繊維間隙に高密度にコラーゲン繊維が絡まった人工血管を得た。次にこれを流水中にて24時間水洗したところ、人工血管を被覆していたコラーゲン繊維は柔軟になったが、溶出する現象は認められなかった。

#### 【0024】実施例3

実施例1と同様の方法により、ポリエステルの繊維間隙に高密度にコラーゲン繊維が絡まった人工血管を得た。次にこれを成犬の胸部下行大動脈に植え込んだところ人工血管壁からの出血はまったく認められず、耐出血性の高い安全な人工血管であることが判明した。

#### 【0025】実施例4

実施例1と同様の方法により、ポリエステルの繊維間隙に高密度にコラーゲン繊維が絡まった人工血管を得た。次にこれを長軸方向に切り開き、一枚のパッチ材を得た。次にこれを成犬の右心室肺動脈流出路にパッチ材として植え込みを行った。その結果、パッチ材はとても柔軟でしなやかで、厚い心臓壁にも、薄い肺動脈壁にも無理なく縫合することができた。次に実験犬にヘパリンを全身投与したところパッチ材の壁からの出血は全く認められず、安全な心臓壁パッチ材であることが判明した。

#### 【0026】実施例5

実施例1に準じて作成した人工血管内径10mm、長さ6cmを3頭の成犬の胸部下行大動脈に植え込んだ。植え込み直後の人工血管は、血液がにじんで赤色となったが血液が漏れることはなかった。植え込み1日目に1本の人工血管を採取したところ、人工血管内面は薄いフィブリンで覆われていた。光学顕微鏡による観察ではポリエステル繊維の間隙に微細なコラーゲン線維の緻密な網があり、この網目の間隙に無数の赤血球、白血球、フィブリンなどが補足されており、血小板も所々にみられた。表面には血栓の形成はみられなかった。植え込み後10日目に1本の人工血管を採取したところ、内面は光沢のない白色の平滑な状態を示していた。光学顕微鏡による人工血管断面の観察では内面は薄いフィブリンによって覆われていた。人工血管内面はポリエステル繊維と網状のコラーゲン線維の間隙に無数の線維芽細胞および毛細血管が侵入していた。人工血管外膜側にも無数の線維芽細胞および毛細血管が集まっており、異物性巨細胞、形質細胞、リンパ球などの異常な時に遊走する細胞は認められず、異物反応は全く認められなかった。そして細胞離和性の高い人工血管であることが判明した。植

7

え込み6ヶ月目に残りの1本を採取したところ、内面は光沢のある白色の平滑な状態を示していた。光学顕微鏡による人工血管断面の観察では内面は一層の連続した内皮細胞によって覆われていた。内皮細胞層には平滑筋細胞下の多重層がみられた。人工血管内部では無数の線維芽細胞および毛細血管の侵入がみられた。しかし植え込み時にあったファイバーコラーゲン網はみられず、コラーゲンはすでに分解吸収されていた。人工血管外膜側は線維芽細胞を主体として毛細血管を多く含む結合組織によって覆われており異物反応は認められなかった。以上の結果、植え込みに用いた人工血管が細胞親和性の高く、新生内膜形成の優れた人工血管であることが判明した。

8

## 【0027】実施例6

実施例1に準じて人工血管を作成しこれを長軸方向に切開し、心臓血管壁用のパッチ材を得た。動物実験としては3頭の成犬の右心室肺動脈の右室流出路に3×5cmの広さにわたってパッチ材として植え込み、1日目、10日目、および6ヶ月目に採取したところ実施例5と同様の結果を得た。

## 【0028】

【発明の効果】本発明の心臓血管修復材は多孔性の基材に付着させた生体内吸収性物質を、物理的諸現象を利用して不溶化したので、従来品に比してきわめて組織治癒性、宿主細胞親和性に富み、優れた人工血管及び心臓血管壁修復材を提供することができる。